



Original

[Artículo traducido] Patrones de tratamiento y factores asociados a la adherencia en la hipertensión arterial pulmonar

Marta Albanell-Fernández^{a,*}, María Margalida Mestre^a, Belén López^a, Rubén González-García^a, Jaume Planas^a, Marta Serrano^a, Emma Wilhelmi^a, Thais Lizondo^a, Dolors Soy^{a,b,c} y Maite Martín-Conde^a

^a Servicio de Farmacia, División de Medicamentos, Hospital Clínico de Barcelona, Universidad de Barcelona, Barcelona, España

^b Departamento de Farmacología, Toxicología y Química Terapéutica, Facultad de Farmacia, Universidad de Barcelona, Barcelona, España

^c Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 24 de enero de 2024

Aceptado el 6 de abril de 2024

On-line el 6 December 2024

Palabras clave:

Adherencia
Hipertensión arterial pulmonar
Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica
Grado de acuerdo
SMAQ
Proporción de días cubiertos
Farmacéutico especialista

R E S U M E N

Objetivo: conocer los patrones de adherencia al tratamiento de la hipertensión pulmonar (HP) es crucial para tratar adecuadamente a estos pacientes. El objetivo principal del estudio fue evaluar la adherencia a los tratamientos empleados para la hipertensión arterial pulmonar (HAP) e hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC), identificar los posibles factores relacionados con la misma y describir los patrones de tratamiento.

Metodología: estudio transversal observacional de 6 meses de duración llevado a cabo en un hospital terciario. Se incluyeron pacientes que llevaban más de un año con el mismo tratamiento para la HP y lo recogían en farmacia ambulatoria. La adherencia se evaluó mediante: 1) Proporción de días cubiertos (PDC); y 2) Cuestionario simplificado de adherencia a la medicación (SMAQ). Se consideraron adherentes si PDC es mayor que el 80%. Se emplearon regresiones logísticas para analizar la asociación entre características basales y factores asociados con la adherencia. Una $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo.

Resultados: se incluyeron 63 pacientes con 127 tratamientos diferentes, el 71,4% eran mujeres con una edad media (DS) de 59 (DE 15) años. La HAP fue el diagnóstico más frecuente (74,6%). La terapia doble se empleó en el 39,7% de pacientes, siendo macitentan + tadalafilo y ambrisentan + tadalafilo las combinaciones más prescritas. Los antagonistas de los receptores de la endotelina fueron el tratamiento más utilizado (40,2%). La adherencia según PDC fue 93,7%, sin mostrar grandes diferencias entre los fármacos empleados, y según SMAQ del 61,9%. El grado de concordancia de ambos métodos fue bajo (65,1%; Kappa 0,12). Solo el sexo femenino (OR: 0,23; IC 95%: 0,06-0,90; $p = 0,035$) se asoció a una peor adherencia en el método SMAQ, pero no en PDC. El 55,6% de los participantes experimentaron efectos adversos y la percepción de eficacia del tratamiento fue alta (95,2%).

Conclusiones: la adherencia al tratamiento de la HP difiere según el método empleado. PDC mostró mayor tasa de adherencia mayor que SMAQ. Según SMAQ, solo el sexo femenino parece tener un impacto negativo en la adherencia, pero la PDC no encontró ningún factor influyente. No hubo grandes diferencias en la adherencia entre tipos de tratamientos. En general, los pacientes consideraron que los tratamientos eran eficaces para controlar su enfermedad.

© 2024 Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (S.E.F.H.). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Treatment patterns and factors associated with adherence in pulmonary arterial hypertension

A B S T R A C T

Objective: Improving understanding of actual pulmonary hypertension (PH) treatment adherence patterns is crucial to properly treating these patients. We aimed to primarily assess adherence to treatments used for pulmonary arterial hypertension (PAH) and chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) specific therapies, identify potential factors related to it and secondly describe its treatment patterns.

Methods: A 6-month observational cross-sectional study in a tertiary care hospital was conducted. Patients with PH-targeted therapy who picked it up in the ambulatory hospital pharmacy and who had been on treatment with

Keywords:

Medication adherence
Pulmonary arterial hypertension
Chronic thromboembolic pulmonary hypertension
Agreement Degree
SMAQ

Véase contenido relacionado en DOI: <https://doi.org/10.1016/j.farma.2024.04.005>.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: marta.albanell.95@gmail.com (M. Albanell-Fernández).

<https://doi.org/10.1016/j.farma.2024.10.014>

1130-6343/© 2024 Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (S.E.F.H.). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Proportion of days covered
Clinical pharmacist

the same drug for at least 1 year were included. Adherence was assessed as: 1) Proportion of days covered (PDC); and 2) Simplified Medication Adherence Questionnaire (SMAQ). PDC greater than 80% was considered adherent. Statistical analyses were performed to evaluate the study outcomes. Logistic regressions were estimated to identify the association between baseline characteristics and factors associated with adherence. A $p < 0.05$ indicated statistical significance.

Results: A total of 63 patients with 127 different treatments were included, 71.4% were females with a mean age (SD) of 59 (DE 15) years. PAH was the most common diagnosis (74.6%). Double therapy was used in 39.7% of patients, being the combination of macitentan + tadalafil and ambrisentan + tadalafil the most prescribed. Endothelin receptor antagonists were the most used treatment (40.2%). Adherence according to PDC was 93.7%, showing no great differences depending on the targeted drug used, and according to SMAQ 61.9%. The agreement degree of both methods was slight (65.1%; Kappa 0.12). Only female sex (OR: 0.23, 95% CI: 0.06–0.90; $p = 0.035$) was associated with worse adherence in the SMAQ method but not in the PDC. Adverse events were reported by a 55.6% of participants and the perception of effective treatment was high (95.2%).

Conclusions: Adherence to PH therapy differs depending on the assessment method; PDC showed greater adherence rate than SMAQ. According to SMAQ, female sex may have a negative impact on adherence in this cohort, but PDC revealed no factors influencing it. No notable differences in adherence between treatment types were found and generally patients felt the treatments were effective in controlling their disease.

© 2024 Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (S.E.F.H). Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Tanto la hipertensión arterial pulmonar (HAP) como la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC) son enfermedades graves y de larga duración que requieren una atención individualizada. El tratamiento médico se centra en reducir los síntomas, aumentar la capacidad para la actividad física, mejorar la calidad de vida y asegurar la supervivencia¹. La fisiopatología de ambas enfermedades era poco conocida y los avances terapéuticos fueron lentos en sus inicios. Sin embargo, el esclarecimiento de algunas de las vías fisiológicas que participan en el proceso ha conducido al desarrollo de un abanico creciente de tratamientos específicos, que han demostrado reducir la morbilidad y mejorar el estado funcional de los pacientes con dichas afecciones^{2,3}.

Los tratamientos médicos aprobados para la HAP y la HPTEC son diversos: antagonistas de los receptores de endotelina, inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5, estimuladores de la guanilato ciclasa soluble, prostaciclina y prostanoides⁴. Estos tratamientos varían en cuanto a la vía a la que van dirigidos, la vía de administración empleada (fármacos orales, inhalados, subcutáneos e intravenosos) y las pautas posológicas utilizadas^{5,6}.

La adherencia a los medicamentos suele asociarse a mejores resultados en salud, pero muchos estudios sugieren que la adherencia deficiente es prevalente. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la adherencia de las personas con enfermedades crónicas se sitúa en torno al 50%^{1,5,6}. La adherencia farmacológica y la persistencia terapéutica son cuestiones críticas para la gestión de las enfermedades crónicas. Son varios los factores que pueden afectar a la adherencia farmacológica de los pacientes. Entre ellos, caben destacar aquellos factores relacionados con el tratamiento (complejidad del régimen, toxicidad), con el paciente (polifarmacia), con el médico (comunicación profesional sanitario-paciente, etc.) y con el sistema sanitario (costes económicos, etc.). Los factores asociados con la adherencia farmacológica en la HAP y la HPTEC siguen siendo controvertidos⁷.

Hasta la fecha, el conocimiento sobre los patrones de adherencia a los tratamientos específicos para la HAP y la HPTEC es escaso. Los factores observados en los estudios varían dependiendo del método empleado para evaluar la adherencia^{1,5,8–10}. En esta población, se ha demostrado que incorporar un farmacéutico especialista en el cuidado de los pacientes se correlaciona con una mayor adherencia al tratamiento⁸. Comprender mejor los patrones de adherencia a los tratamientos de la hipertensión pulmonar (HP) en el mundo real es esencial para proporcionar una mejor asistencia a estos pacientes. Una evaluación de los factores relacionados con la adherencia baja puede guiar las intervenciones específicas de los farmacéuticos en esta

población. Por lo tanto, este estudio tiene como objetivos, en primer lugar, evaluar la adherencia a los tratamientos específicos para la HAP y la HPTEC e identificar los factores relacionados con la misma y, en segundo lugar, describir los patrones de tratamiento de ambas enfermedades.

Métodos

Diseño del estudio y origen de los datos

Se realizó un estudio observacional transversal en un hospital de atención terciaria entre julio y diciembre de 2023. Los datos se extrajeron de las historias clínicas electrónicas, de los registros de dispensación de medicamentos de la farmacia ambulatoria del centro y de las respuestas de los pacientes a los cuestionarios de adherencia. Los registros médicos incluían datos demográficos, diagnóstico y fecha del mismo. Los registros de dispensación de farmacia incluían los medicamentos dispensados, fecha de la dispensación, cantidad dispensada, dosis y número de días de suministro.

Participantes

Los pacientes incluidos en el estudio fueron adultos de 18 años o más, con código diagnóstico de HAP o HPTEC según la Clasificación Internacional de Enfermedades, 11.^a Revisión de la Modificación Clínica (CIE-11-CM), que recogieron su medicación en la farmacia ambulatoria de nuestro centro. Para poder evaluar la adherencia, otro criterio de inclusión fue haber estado en tratamiento con la misma medicación durante al menos un año o haber tenido al menos 4 dispensaciones de la misma medicación. Todos los pacientes debían poder escribir y completar el cuestionario de adherencia o tener un cuidador personal que lo cumplimentara por ellos. Se excluyeron los pacientes que recibían tratamiento para la HAP o la HPTEC con fármacos de uso compasivo o fuera de indicación.

Tratamiento médico y análisis de la adherencia

La adherencia farmacológica se midió mediante 2 métodos:

- 1) La Proporción de días cubiertos (PDC)¹¹: se define como el total de días cubiertos por la toma de medicación dividido por el número total de días que el paciente tenía prescrita la medicación durante el periodo de observación. Para evaluar la adherencia a lo largo del último año, la primera fecha de dispensación se estableció como un año antes de la fecha de inclusión en el estudio, y la última

dispensación como la fecha en que el paciente recogió la medicación de la farmacia ambulatoria. En los pacientes con más de un tratamiento, la PDC global se calculó como la media de todos los tratamientos. Se utilizaron los datos de la PDC para predecir las características asociadas a la adherencia y para identificar a los pacientes adherentes en función de un umbral de la PDC mayor o igual al 80%. El uso de este umbral estuvo determinado por la escasez de datos específicos sobre el estado de la enfermedad que relacionen la adherencia con los resultados clínicos, y su uso como referencia para la adherencia en estudios anteriores^{8,9}.

- 2) El cuestionario SMAQ (*Simplified Medication Adherence Questionnaire*): consta de 6 preguntas que clasifican a los pacientes como no adherentes si responden afirmativamente a las preguntas: «¿alguna vez olvida tomar su medicación?», «¿alguna vez deja de tomar su medicación si se encuentra mal?», «¿olvida tomar su medicación durante el fin de semana?». También se consideran no adherentes aquellos pacientes que respondan de forma negativa a la pregunta «¿toma siempre su medicación a la hora prescrita?» o si la respuesta a la pregunta «desde la última visita, ¿cuántos días no ha tomado todas las dosis diarias de medicación?» indica que el paciente se ha saltado más de 2 dosis en la última semana, o que no ha tomado todas las dosis diarias durante más de 2 días consecutivos en los últimos 3 meses. También puede utilizarse de forma semicuantitativa en función de la respuesta a «en la última semana, ¿cuántas veces se ha saltado una dosis?». Los participantes rellenaron el cuestionario SMAQ bien durante la dispensación en la farmacia o en casa y luego lo devolvieron.

Las medicaciones específicas que se incluyeron son las siguientes: 1) antagonistas de los receptores de endotelina (ARE): ambrisentan, bosentan y macitentan; 2) inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE-5i): tadalafilo y sildenafil; 3) estimuladores de la guanilato ciclasa soluble (GCS): riociguat; 4) agonistas del receptor de prostaciclina (ARP): selexipag y 5) prostanoides (PRO): epoprostenol, treprostinil e iloprost.

Se recopilaron las siguientes características de la población del estudio: edad, sexo, diagnóstico principal, medicación específica dirigida, su uso en monoterapia o terapia combinada y uso de tratamientos crónicos concomitantes. Como factores predisponentes que podrían predecir la adherencia se investigaron las siguientes variables: sexo, edad, convivencia, nivel de estudios, situación laboral actual, tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la enfermedad, número de fármacos para otras comorbilidades, percepción de efectos adversos y eficacia del tratamiento para el control de la enfermedad.

Métodos estadísticos y gestión de datos

Para caracterizar los datos, se utilizó la estadística descriptiva. Las variables categóricas se expresaron como números y porcentajes, mientras que las variables continuas se expresaron como medias y desviaciones estándar (DE) o como mediana y rango intercuartílico (RIQ). Para determinar los predictores de adherencia, se realizaron 2 análisis de regresión logística binaria univariante diferentes (cálculo de la odds ratio [OR] con intervalos de confianza del 95%): uno para el método PDC y otro para el cuestionario SMAQ. Las 2 medidas binarias de la adherencia se utilizaron como variables dependientes en regresiones logísticas con los factores demográficos y aquellos relacionados con el paciente como variables predictoras. Todas las variables recogidas se introdujeron en el modelo como variables independientes binarias. El criterio estadístico para la aceptación de variables en el modelo fue una significación estadística a $p < 0,05$. Se evaluó el grado de concordancia entre los 2 métodos según el índice kappa y siguiendo la interpretación de Landis y Koch¹². Todos los análisis se realizaron con el programa Stata[®]/BE 17.0.

Resultados

Se incluyeron en el estudio un total de 63 pacientes. La edad media fue de 59 años (DE 15), el 71,4% eran mujeres y el 74,6% presentaban un diagnóstico de HAP; el 15,9% presentaban HPTEC y el 9,5% otro diagnóstico. El 55,6% de los participantes percibieron efectos adversos provocados por el tratamiento, y la cefalea y la diarrea fueron los más referidos, mientras que el 95,2% de los pacientes consideraron que el tratamiento recibido era eficaz para el control de su enfermedad. En la *tabla 1* se resumen los datos demográficos basales y el factor evaluado que influye en la adherencia al tratamiento.

Los 63 participantes recibieron un total de 127 tratamientos diferentes. El tratamiento más frecuente fue con ARE (40,2%), seguido de PDE-5i (37,0%). El 39,7% de los pacientes recibían tratamiento doble y el 31,8% triple tratamiento. Además, la mediana del número de tratamientos concomitantes para otras enfermedades fue de 4 (2–8). En la *tabla 2* se resumen los patrones de tratamiento específicos para la HP.

Según el cuestionario SMAQ, la adherencia global fue del 61,9%; 68,1% para la HAP, 60% para la HPTEC y 16,7% para otras enfermedades relacionadas con HP. Las dosis medias olvidadas en la última semana por las personas no adherentes fueron de 1,75 (2,0) dosis. Según el método PDC, el porcentaje de adherencia (más del 80%) total fue del 93,7%; 93,1% para HAP, 93,4% para HPTEC y 87,4% para otras formas de HP. El porcentaje de concordancia entre ambos métodos fue del 65,1%; Kappa 0,12, interpretado como leve por Landis y Koch (*fig. 1*). La adherencia media (DE) según la PDC para los pacientes con tratamiento único, doble y triple fue del 92,8% (6,9), 93,8% (5,1) y 90,3% (14,5), respectivamente.

La evaluación de la adherencia específica a cada tipo de tratamiento reveló que los ARE fueron el grupo más prescrito, siendo macitentan ($n = 25$) el fármaco más utilizado, con una adherencia media del 95,7%. En la categoría de los PDE-5i, tadalafilo ($n = 33$) fue el fármaco más prescrito, con una adherencia media del 94,1%. Los otros 3 grupos farmacológicos fueron menos empleados. Los grupos farmacológicos administrados a los participantes y su adherencia se muestran en la *tabla 3*. La combinación de tratamiento más prescrito fue tadalafilo +

Tabla 1

Datos demográficos basales y características de la población del estudio

| | Todos ($n = 63$) |
|---|--------------------|
| Edad (años), media (DE) | 59 (15) |
| Mujer, n (%) | 45 (71,4) |
| Diagnóstico, n (%) | |
| HAP | 47 (74,6) |
| HPTEC | 10 (15,9) |
| Otros | 6 (9,5) |
| Convivencia, n (%) | |
| Vive solo | 18 (28,6) |
| Convive | 45 (71,4) |
| Nivel educativo más alto, n (%) | |
| Enseñanza primaria | 19 (30,2) |
| Enseñanza secundaria | 15 (23,8) |
| Universidad | 16 (25,4) |
| Formación profesional | 13 (20,6) |
| Situación laboral, n (%) | |
| Activo | 17 (27,0) |
| Inactivo | 16 (25,4) |
| Jubilado | 29 (46,0) |
| Tareas del hogar | 1 (1,6) |
| Tiempo transcurrido desde el diagnóstico, n (%) | |
| < 5 años | 27 (42,9) |
| 5–10 años | 20 (31,8) |
| > 10 años | 16 (25,4) |
| Percepción de efectos adversos del tratamiento, n (%) | 35 (55,6) |
| Percepción de eficacia del tratamiento, n (%) | 60 (95,2) |

HAP: HPTEC.

Tabla 2
Pautas de tratamiento específicos para la hipertensión pulmonar

| | Tratamientos (n = 127) (%) |
|--|-------------------------------|
| N.º Sujetos | 63 |
| Medicación específica dirigida | |
| ARE | 51 (40,2) |
| Inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE-5i) | 47 (37,0) |
| GCS | 8 (6,3) |
| ARP | 4 (3,1) |
| Prostanoides (PRO) | 11 (8,7) |
| Tratamiento de ensayo clínico | 6 (4,7) |
| Tratamiento único | 18 (28,6) |
| Tratamiento doble | 25 (39,7) |
| Tratamiento triple | 20 (31,8) |
| Media de otros tratamientos crónicos - mediana (intervalo) | 4 (2-8) |

ARE: antagonistas de los receptores de la endotelina; ARP: agonistas del receptor de prostacilinas; GCS: estimuladores de la guanilato ciclasa soluble.

macitentan (14 pacientes), seguida de tadalafilo + ambrisentan (13 pacientes).

La evaluación de los posibles factores que podrían influir en la adherencia al tratamiento de la HP, según el método PDC, no mostró que ninguno de ellos fuese influyente ($p > 0,05$). En el método SMAQ, solo el sexo femenino (OR: 0,23; IC 95%: 0,06-0,90; $p = 0,035$) se relaciona con un impacto negativo sobre la adherencia. No se encontraron más relaciones con el resto de los factores. Los datos se resumen en la [tabla 4](#).

Discusión

Este estudio investiga los patrones de tratamiento y la adherencia de los pacientes a las terapias específicas para la HP y explora los factores relacionados con la medicación y con los pacientes que podrían influir

Tabla 3
Adherencia al tratamiento específico para la hipertensión pulmonar evaluado mediante proporción de días cubiertos

| | N.º pacientes incluidos | % Adherencia |
|-----------------|-------------------------|--------------|
| ARE (n = 51) | | |
| Ambrisentan | 19 | 89,5 |
| Bosentan | 7 | 92,7 |
| Macitentan | 25 | 95,7 |
| PDE-5i (n = 47) | | |
| Tadalafilo | 33 | 94,1 |
| Sildenafil | 14 | 92,0 |
| GCS (n = 8) | | |
| Riociguat | 8 | 94,7 |
| ARP (n = 4) | | |
| Selexipag | 4 | 90,6 |
| PRO (n = 11) | | |
| Epoprostenol | 5 | 90,7 |
| Treprostinilo | 6 | 81,9 |
| Iloprost | 0 | - |

ARE: antagonistas de los receptores de la endotelina; ARP: agonista del receptor de prostacilinas; GCS: estimulador de la guanilato ciclasa soluble; PDE-5i: inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5; PRO: terapia con prostacilinas.

en dicha adherencia. Los principales hallazgos fueron que la mayoría de los pacientes seguían un tratamiento específico doble (39,7%) o triple (31,8%) para controlar su enfermedad y muchos presentaban otras comorbilidades que requerían otros tratamientos crónicos (mediana: 4; RIQ: 2-8). La percepción de los pacientes sobre los tratamientos para la HP fue positiva, el 95,2% consideró que eran eficaces para controlar la enfermedad, aunque el 55,6% informó de acontecimientos adversos. No obstante, la adherencia a los tratamientos fue del 93,7% según la PDC y del 61,9% evaluada según el cuestionario SMAQ, lo que concuerda con estudios previos^{1,5-9,13,14}.

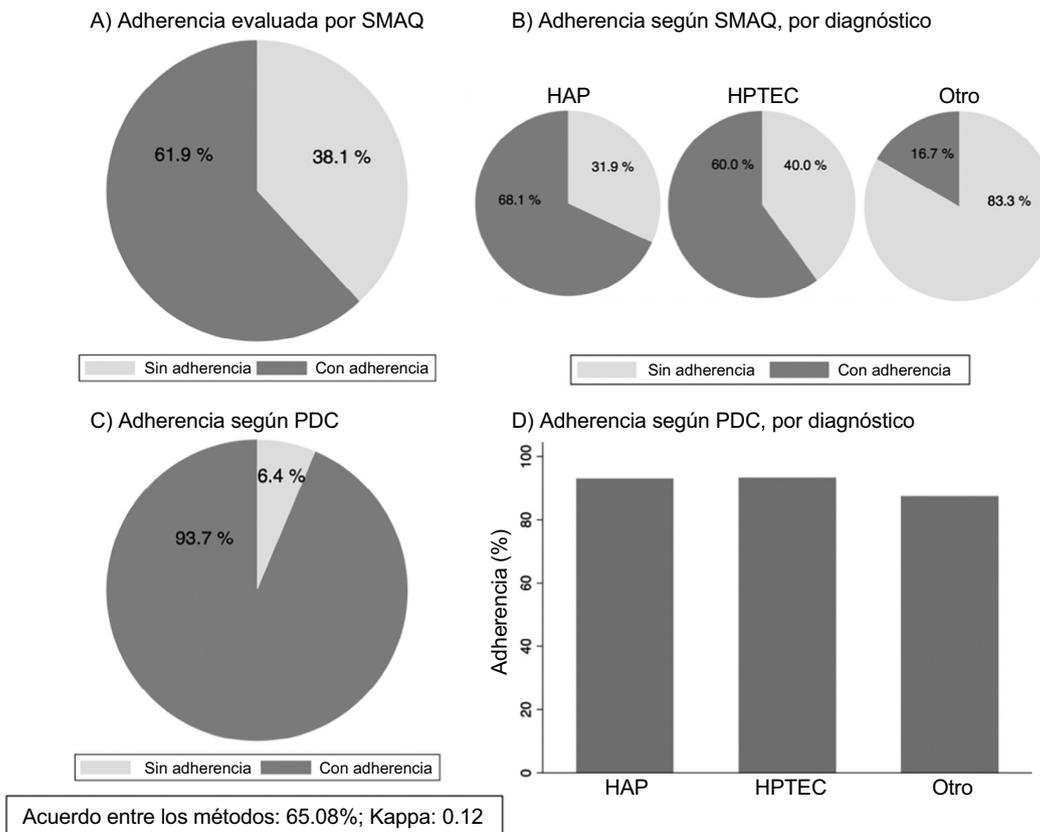


Figura 1. A) Proporción de adherencia evaluada por el cuestionario SMAQ. B) adherencia por diagnóstico según cuestionario SMAQ; C) Adherencia evaluada por PDC y D) adherencia por diagnóstico, según PDC. HPTEC: hipertensión pulmonar tromboembólica crónica; HAP: hipertensión arterial pulmonar; PDC: proporción de días cubiertos.

Tabla 4

Análisis de regresión logística para evaluar la relación entre adherencia y factores asociados

| | OR según PDC (IC 95%) | p* | OR según SMAQ (IC 95%) | p* |
|---|--------------------------|-----------|---------------------------|-------|
| N.º Sujetos | 63 | | 63 | |
| <i>Sexo</i> | | | | |
| Hombre | 1 | | 1 | |
| Mujer | 0,82 (0,08-8,48) | 0,870 | 0,23 (0,06-0,90) | 0,035 |
| <i>Edad</i> | | | | |
| ≥60 años | 1 | | 1 | |
| <60 años | 0,34 (0,03-3,51) | 0,368 | 0,68 (0,24-1,89) | 0,459 |
| <i>Convivencia</i> | | | | |
| Vive solo | 1 | | 1 | |
| Convive | 2,70 (0,35-20,72) | 0,343 | 0,53 (0,16-1,73) | 0,290 |
| <i>Educación</i> | | | | |
| Enseñanza primaria/secundaria | 1 | | 1 | |
| Universidad/Formación profesional | 1,02 (0,10-10,59) | 0,985 | 1,49 (0,45-4,99) | 0,515 |
| <i>Situación laboral</i> | | | | |
| Inactivo/jubilado/tareas del hogar | 1 | | 1 | |
| Activo | 0,10 (0,01-1,10) | 0,058 | 0,43 (0,14-1,34) | 0,145 |
| <i>Tiempo transcurrido desde el diagnóstico</i> | | | | |
| <5 años | Sin datos | Sin datos | 1 | |
| 5–10 años | 0,38 (0,04-4,03) | 0,420 | 1,48 (0,45-4,89) | 0,515 |
| >10 años | SD | SD | 1,76 (0,48-6,47) | 0,395 |
| <i>Número de otros tratamientos crónicos</i> | | | | |
| ≤5 tratamientos | 1 | | 1 | |
| >5 tratamientos | 3,1 (0,3-31,60) | 0,339 | 1,24 (0,45-3,45) | 0,675 |
| <i>Percepción de efectos adversos</i> | | | | |
| No | 1 | | 1 | |
| Sí | 0,79 (0,10-5,98) | 0,818 | 0,4 (0,14-1,13) | 0,085 |
| <i>Percepción de un tratamiento eficaz</i> | | | | |
| No | 1 | | 1 | |
| Sí | SD | SD | 3,45 (0,3-40,32) | 0,323 |

OR: Oportunidad relativa (Odds ratio); PDC: Proporción de días cubiertos; SD: Sin datos, no es posible calcular el valor.

* Significación estadística comprobada mediante la prueba chi-cuadrado de Pearson. Se consideró significativo un valor $p < 0,05$.

El tratamiento combinado más prescrito fue tadalafilo + macitentan y tadalafilo + ambrisentan. Nuestro protocolo intrahospitalario para el tratamiento de la HP recomienda el uso de terapia combinada (ARE + PDE-5i) en pacientes de riesgo intermedio y en pacientes de bajo riesgo sin criterios para la monoterapia. Si el riesgo es alto, se añade un PRO parenteral. La recomendación de tratar con terapia combinada desde el inicio se basa en los resultados del ensayo AMBITION, en el que la combinación de ambrisentan y tadalafilo redujo significativamente el tiempo hasta el fracaso clínico compuesto en comparación con la monoterapia en pacientes sin tratamiento previo (hazard ratio [HR], 0,50; IC 95%, 0,35-0,72; $p < 0,001$)^{7,15}. Las directrices de tratamiento actuales recomiendan un tratamiento farmacológico combinado que actúe sobre más de una vía biológica (p. ej., ambrisentan y tadalafilo)¹⁶. Un metaanálisis demostró que el tratamiento combinado se asociaba a una reducción significativa del empeoramiento clínico en comparación con la monoterapia y puso de relieve la necesidad de identificar nuevas dianas terapéuticas para la HP, ya que muchos pacientes seguían presentando empeoramiento clínico con el tratamiento combinado¹⁷. Se espera que el arsenal terapéutico para esta enfermedad crezca para mejorar el diagnóstico y el pronóstico de los pacientes¹⁸.

La adherencia a los tratamientos con medicamentos PDE-5i para la HP, medida mediante PDC, es muy variable, oscilando entre el 94% en el estudio de Shah N et al.⁸, y el 47% en los estudios de Ruiz et al.¹³ y Waxman et al.⁹. En nuestro estudio, la adherencia medida por SMAQ fue inferior a la obtenida mediante PDC. Este método puede ser más estricto a la hora de clasificar a los pacientes como no adherentes, ya que, de las 6 preguntas, una sola respuesta desfavorable es suficiente para categorizar al paciente como no adherente. Sin embargo, el método PDC podría sobreestimar la adherencia, ya que refleja la dispensación del medicamento, pero no el consumo real. Los resultados del SMAQ en el grupo de «otros» diagnósticos, que incluyen la enfermedad de Raynaud y otras formas de HP que requieren terapias específicas,

mostraron una adherencia muy inferior al resto. Solo uno de los 6 pacientes (16,7%) incluidos se consideró adherente.

En general, la adherencia medida por la PDC fue alta (mayor al 90%). La adherencia más elevada se obtuvo para macitentan (95,7%) y la más baja para treprostínil (81,9%). Ciertos medicamentos específicos para la HP, como el sildenafil, el riociguat y el treprostínil inhalado, se administran 3 o más veces al día, y esto puede suponer un reto para los pacientes, que pueden olvidar tomar todas las dosis diarias^{5,10}. Según los datos de este estudio, la adherencia no se vio afectada negativamente por la mayor frecuencia de administración, ya que riociguat presentó la segunda adherencia más alta (94,7%), y sildenafil mostró una adherencia del 92,0%. La menor adherencia a los prostanoides puede explicarse por la vía de la administración y los efectos secundarios de los prostanoides parenterales e inhalados³.

No existe un método universal para evaluar la adherencia a los tratamientos específicos para la HP. La PDC ha sido el método más empleado^{1,3,8,9,13,14,19,20}, pero se han utilizado otros métodos como la Escala MMAS-8 (*Morisky Medication Adherence Scale*)^{5,6}. La PDC es una medida objetiva que resulta sencilla de calcular a partir de las dispensaciones de farmacia, pero refleja las reposiciones de las recetas, más que el consumo real del medicamento⁸. Cuestionarios como la escala MMAS-8 tienen la limitación principal de que la adherencia es autoinformada, y los individuos podrían informar de una mayor adherencia de la real⁶. En nuestro estudio utilizamos 2 métodos para evaluar la concordancia entre ambos, y encontramos que existe poca concordancia entre ellos (65,08%; Kappa 0,12). Esto podría explicar por qué los resultados de adherencia entre estudios son tan inconsistentes.

Nuestro estudio no encontró en el análisis de regresión logística asociación significativa entre la adherencia y las características basales o clínicas, excepto para el sexo femenino (OR: 0,23; IC 95%: 0,06-0,90) y solamente en los datos del SMAQ. Esto podría ser un factor de confusión debido al bajo número de pacientes en esta cohorte. Nuestros hallazgos coinciden con varios estudios que informan de que la edad,

el sexo y el nivel socioeconómico no están relacionados con la adherencia farmacológica^{1,7–9}. Aunque, según nuestros resultados, el género sigue siendo controvertido. Grady D et al., asociaron la adherencia a tener más edad, monoterapia y mayor número de comorbilidades o medicamentos concurrentes⁵. Por otro lado, Kjellström B et al., relacionaron la buena adherencia con un menor tiempo desde el diagnóstico de HAP y a un menor número de tratamientos crónicos concomitantes en la HPTC¹. En nuestro estudio, aunque sin significación, la adherencia se vio favorecida en los pacientes de mayor edad, a los que tomaban más de 5 tratamientos concomitantes, a aquellos con más tiempo diagnosticados y a los que percibían el tratamiento como eficaz. El impacto positivo sobre la adherencia que tiene la toma de medicación concomitante implica que tomar muchos medicamentos es ventajoso. Es posible que si un paciente tiene una rutina para la toma de medicación con otros medicamentos, la carga adicional de tomar el tratamiento para la HP sea pequeña⁵. Los costes elevados o los copagos del tratamiento y la asistencia sanitaria generalmente contribuyen a una menor adherencia terapéutica^{1,6,14}. Sin embargo, en este estudio no se evaluaron estos factores, ya que el sistema sanitario español cubre la mayor parte de los gastos de prescripción.

Cabe destacar que, aunque más de la mitad de los pacientes (55,6%) reportaron efectos adversos, el 95,2% percibió el tratamiento como eficaz. El dolor de cabeza y la diarrea fueron los efectos secundarios más frecuentes, pero también se notificaron mialgias y arañas vasculares en las piernas. Estos resultados concuerdan con estudios anteriores⁸. Shah N et al., mostraron que los pacientes que notificaron acontecimientos adversos tenían más probabilidades de no ser adherentes a los PDE-5i, comparados con los pacientes que no los experimentaron. La percepción del paciente es un factor que influye sobre la adherencia, pero que no se tiene en cuenta lo suficiente en los estudios de la HP¹. Mediante el cuestionario BMQ-S (*Beliefs about Medicines Questionnaire*), Ivarsson B et al. mostraron que la mayoría de los pacientes comprendían la necesidad de la medicación para mantener o mejorar su salud, pero casi la mitad de ellos tenían dudas sobre las posibles consecuencias adversas de la toma de los fármacos⁵. Existen diferentes instrumentos de medición de los resultados comunicados por el paciente (PROM, por sus siglas en inglés) que evalúan la calidad de vida relacionada con la salud, específicamente en la HP. Entre ellos destacan los siguientes: los cuestionarios CAMPHOR (*Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review*), emPHasis-10, MLHFQ (*Minnesota Living with Pulmonary Hypertension Questionnaire*) y el PAH-SYMPACT (*Pulmonary Arterial Hypertension-Symptoms and Impact*)²¹. El uso de PROM debería implementarse más en la práctica clínica.

La inclusión de un farmacéutico hospitalario en el proceso de asistencia de pacientes con HAP y HPTEC ha demostrado facilitar el acceso a la medicación, las tasas de adherencia y la coordinación de todo el equipo clínico⁸. El farmacéutico hospitalario ofrece información al paciente durante el proceso de dispensación en la farmacia ambulatoria y colabora con los médicos para determinar los regímenes de tratamiento óptimos y sostenibles económicamente. Es posible que las elevadas tasas de adherencia halladas en nuestro estudio se vean favorecidas por la atención continuada de los profesionales sanitarios y las frecuentes visitas a al servicio de farmacia. Estos pacientes recogen su medicación cada 2–3 meses y tienen un seguimiento terapéutico estrecho.

Hasta donde sabemos, esta investigación es el primer estudio en España que investiga los patrones de tratamiento específicos para la HP y evalúa la adherencia farmacológica en pacientes mediante varios métodos. La mayoría de los estudios se han realizado en Estados Unidos^{3,8,9,13,14,19,20} y Suecia^{1,6}, que poseen sistemas sanitarios diferentes. No obstante, existen varias limitaciones a la hora de interpretar estos resultados. En primer lugar, el número de pacientes es limitado y los datos proceden de un único centro. Es posible que nuestros resultados no sean generalizables a todos los pacientes con tratamiento para la HP. En segundo lugar, la proporción de pacientes

con HPTEC es baja. En tercer lugar, se han identificado numerosos factores de adherencia posibles en las publicaciones científicas, y ha sido difícil cuantificar muchos de ellos en este estudio. Es posible que algunas de estas variables desempeñen un papel en los resultados observados. En cuarto lugar, establecimos el 80% como punto de corte para el método PDC, de acuerdo con la bibliografía, pero no existe un valor umbral establecido. Puesto que el número de pacientes ha sido reducido en nuestra cohorte, es de esperar que futuros estudios que evalúen la adherencia farmacológica en poblaciones más amplias puedan aportar información relevante para confirmar nuestros resultados y determinar otros posibles factores.

En conclusión, esta investigación indica que los valores de la adherencia al tratamiento de la HP varían según el método utilizado: 93,7% con la PDC y 61,9% con SMAQ, con un grado leve de concordancia entre ambos. No existen diferencias importantes en la adherencia entre los tipos de tratamiento y la mayoría de los pacientes consideran que los tratamientos son eficaces para controlar su enfermedad. No se encontraron predictores claros de una mala adherencia, excepto el sexo femenino, que tuvo un impacto negativo, pero solo con el método SMAQ.

Contribución a la literatura científica

La adherencia terapéutica en los tratamientos para la hipertensión pulmonar es generalmente elevada, aunque difiere dependiendo del método de evaluación empleado, lo que puede explicar los diferentes resultados obtenidos en la práctica clínica. Los pacientes con hipertensión pulmonar tienen una percepción positiva del tratamiento, considerándolo eficaz para controlar su enfermedad a pesar de la elevada frecuencia de efectos adversos. Conocer los factores que pueden influir sobre la adherencia permitiría un abordaje más centrado en el paciente y ayudaría a guiar las intervenciones de los farmacéuticos en esta población. En esta cohorte no se observaron factores que condicionen una mala adherencia. La atención continuada prestada por los profesionales sanitarios puede contribuir a las elevadas tasas de adherencia obtenidas en nuestro estudio.

Este estudio aporta información valiosa sobre las características de los pacientes con hipertensión desde una perspectiva que será especialmente de interés para los farmacéuticos hospitalarios.

Responsabilidades éticas

El estudio cumple la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité de Ética del centro (referencia de registro HCB/2023/0666). Los datos de todos los pacientes se recogieron de forma anonimizada en un conjunto de datos electrónicos. Todos los participantes dieron su consentimiento informado por escrito.

Financiación

Los autores declaran no haber recibido financiación para este estudio.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Agradecimientos

Agradecemos a todos los pacientes su participación en el estudio.

Declaración de contribución de autoría CRediT

Marta Albanell-Fernández: Writing – review & editing, Writing – original draft, Methodology, Investigation, Formal analysis, Data curation, Conceptualization. **María Margalida Mestre:** Writing – review

& editing, Data curation. **Belén López:** Writing – review & editing, Data curation, Conceptualization. **Rubén González-García:** Writing – review & editing, Data curation, Conceptualization. **Jaume Planas:** Writing – review & editing, Data curation. **Marta Serrano:** Writing – review & editing, Data curation. **Emma Wilhelmi:** Writing – review & editing, Data curation. **Thais Lizondo:** Writing – review & editing, Data curation. **Dolors Soy:** Writing – review & editing, Validation, Supervision. **Maite Martín-Conde:** Writing – review & editing, Writing – original draft, Supervision, Project administration, Methodology, Data curation, Conceptualization.

Bibliografía

- Kjellström B, Sandqvist A, Hjalmarsson C, Nisell M, Näsman P, Ivarsson B. Adherence to disease-specific drug treatment among patients with pulmonary arterial hypertension or chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *ERJ Open Res.* 2020;6(4):00299–2020. doi: 10.1183/23120541.00299-2020.
- Jain S, Khera R, Girotra S, Badesch D, Wang Z, Murad MH, et al. Comparative effectiveness of pharmacologic interventions for pulmonary arterial hypertension: a systematic review and network meta-analysis. *Chest.* 2017;151(1):90–105.
- Studer S, Hull M, Prueett J, Koep E, Tsang Y, Drake W. Treatment patterns, healthcare resource utilization, and healthcare costs among patients with pulmonary arterial hypertension in a real-world US database. *Pulm Circ.* 2019;9(1) 2045894018816294.
- Qadus S, Naser AY, Ofori-Asenso R, Ademi Z, Al Awawdeh S, Liew D. Adherence and discontinuation of disease-specific therapies for pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2023;23(1):19–33.
- Grady D, Weiss M, Hernandez-Sanchez J, Pepke-Zaba J. Medication and patient factors associated with adherence to pulmonary hypertension targeted therapies. *Pulm Circ.* 2018;8(1) 2045893217743616.
- Ivarsson B, Hesselstrand R, Rådegran G, Kjellström B. Adherence and medication belief in patients with pulmonary arterial hypertension or chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a nationwide population-based cohort survey. *Clin Respir J.* 2018;12(6):2029–35.
- Tsai CY, Shen CW, Lai HL, Chen CY. Adherence and treatment patterns of disease-specific drugs among patients with pulmonary arterial hypertension: a nationwide, new-user cohort study. *Front Pharmacol.* 2023;13 1030693.
- Shah NB, Mitchell RE, Proctor ST, Choi L, DeClercq J, Jolly JA, et al. High rates of medication adherence in patients with pulmonary arterial hypertension: an integrated specialty pharmacy approach. *PLoS One.* 2019;14(6), e0217798.
- Waxman A, Chen SY, Boulanger L, Watson JA, Golden G. Factors associated with adherence to phosphodiesterase type 5 inhibitors for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *J Med Econ.* 2013;16(2):298–306.
- Qadus S, Naser AY, Ofori-Asenso R, Ademi Z, Al Awawdeh S, Liew D. Adherence and discontinuation of disease-specific therapies for pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2023;23(1):19–33. doi: 10.1007/s40256-022-00553-6.
- Andrade SE, Kähler KH, Frech F, Chan KA. Methods for evaluation of medication adherence and persistence using automated databases. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2006;15(8):565–74.
- Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics.* 1977;33(1):159–74.
- Ruiz G, Yeaw J, Lickert CA, De AP, Wade RL, Prueett J, et al. Using real world evidence to describe pulmonary arterial hypertension treatment patterns, healthcare resource utilization, and costs associated with PDE-5 inhibitor monotherapy. *J Health Econ Outcomes Res.* 2018;5(2):206–19.
- Frantz RP, Hill JW, Lickert CA, Wade RL, Cole MR, Tsang Y, et al. Medication adherence, hospitalization, and healthcare resource utilization and costs in patients with pulmonary arterial hypertension treated with endothelin receptor antagonists or phosphodiesterase type-5 inhibitors. *Pulm Circ.* 2020;10(1) 2045894019880086.
- Galiè N, Barberà JA, Frost AE, Ghofrani H-A, Hoeper MM, McLaughlin VV, et al. Initial use of ambrisentan plus tadalafil in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2015;373(9):834–44.
- Ruopp NF, Cockrill BA. Diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension a review. *JAMA.* 2022;327(14):1379–91.
- Lajoie AC, Lauzière G, Lega JC, Lacasse Y, Martin S, Simard S, et al. Combination therapy versus monotherapy for pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis. *Lancet Respir Med.* 2016;4(4):291–305.
- Olsson KM, Corte TJ, Kamp JC, Montani D, Nathan SD, Neubert L, et al. Pulmonary hypertension associated with lung disease: new insights into pathomechanisms, diagnostic, and management. *Lancet Respir Med.* 2023;11(9):820–35.
- Studer S, Michael H, Janis P, Caitlin E, Yuen T, William D. Retrospective database analysis of treatment patterns among patients with pulmonary arterial hypertension. *Pulm Ther.* 2020;6(1):79–92.
- Dean BB, Saundankar V, Stafkey-Mailey D, Anguiano RH, Nelsen AC, Gordon K, et al. Medication adherence and healthcare costs among patients with pulmonary arterial hypertension treated with oral prostacyclins: a retrospective cohort study. *Drugs Real World Outcomes.* 2020;7(3):229–39.
- Yarlas A, Mathai SC, Nathan SD, DuBrock HM, Morland K, Anderson N, et al. Considerations when selecting patient-reported outcome measures for assessment of health-related quality of life in patients with pulmonary hypertension. *Chest.* 2022;162(5):1163–75.